

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Stomezul 20 mg tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka dojelitowa zawiera 20 mg ezomeprazolu (*Esomeprazolum*) w postaci soli magnezowej dwuwodnej.

Substancja pomocnicza: glukoza, sacharoza

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Jasnoróżowe, owalne tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu Stomezul jest wskazane w następujących przypadkach:

Choroba refluksowa przełyku (ang. GERD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku

Leczenie skojarzone z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi w celu eradykacji

***Helicobacter pylori* oraz**

- gojenie choroby wrzodowej dwunastnicy związanej z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz
- zapobieganie nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*.

U pacjentów, którzy wymagają ciągłego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)

- gojenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ
- zapobieganie chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej z leczeniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości bez żucia lub rozgryzania, popijając płynem. W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem, tabletki można również wymieszać z ½ szklanki

niegazowanej wody. Nie należy stosować żadnych innych płynów, gdyż otoczka zabezpieczająca przed działaniem soku żołądkowego może się rozpuścić. Tabletkę z wodą należy mieszać, dopóki tabletka się nie rozpadnie. Płyn z peletkami należy wypić natychmiast lub w ciągu 15 minut. Następnie należy ponownie napełnić wodą szklankę do połowy, zamieszać i wypić. Peletek nie należy żuć ani rozgryzać.

W przypadku pacjentów, którzy nie mogą połykać, tabletki można wymieszać z niegazowaną wodą i podawać przez sondę żołądkową. Ważne jest sprawdzenie, czy została wybrana odpowiednia strzykawka i sonda. Instrukcja dotycząca przygotowania i podania leku – patrz punkt 6.6.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.
U pacjentów, u których zapalenie przełyku nie zostało wyleczone lub u których utrzymują się objawy, zaleca się kontynuowanie leczenia przez następne 4 tygodnie.
- długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom
20 mg raz na dobę
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku
20 mg raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. Jeśli po 4 tygodniach objawy nie zostały opanowane, należy wykonać dalsze badania. Po ustąpieniu objawów dalszą kontrolę dolegliwości można uzyskać podając lek w dawce 20 mg raz na dobę. U osób dorosłych lek może być podawany doraźnie w dawce 20 mg raz na dobę, w razie potrzeby. U pacjentów leczonych NLPZ, u których istnieje ryzyko choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się doraźnego stosowania leku w przypadku nawrotu dolegliwości.

Dorośli

Leczenie skojarzone z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi w celu eradykacji

***Helicobacter pylori* oraz**

- gojenie wrzodu dwunastnicy związanego z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz
- zapobieganie nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*
20 mg ezomeprazolu z 1 g amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny. Wszystkie leki należy podawać dwa razy na dobę przez 7 dni.

U pacjentów, którzy wymagają ciągłego leczenia NLPZ

- gojenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ: zazwyczaj stosowana dawka wynosi 20 mg raz na dobę. Leczenie trwa 4 do 8 tygodni.
- zapobieganie chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej z leczeniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka: 20 mg raz na dobę.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona

Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg ezomeprazolu dwa razy na dobę. Dawkę tę należy następnie dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta i kontynuować leczenie tak długo, jak istnieją wskazania kliniczne. Dostępne dane kliniczne wskazują, że u większości pacjentów kontrolę objawów można uzyskać stosując dawki w zakresie od 80 do 160 mg ezomeprazolu na dobę. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podawać w dawkach podzielonych dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Ze względu na brak danych ezomeprazolu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest wymagane. Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, podczas leczenia należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest wymagane. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować dawki maksymalnej większej niż 20 mg ezomeprazolu (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest wymagane.

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną (ezomeprazol), pochodne benzoimidazolów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ezomeprazolu, podobnie jak innych inhibitorów pompy protonowej, nie należy stosować w skojarzeniu z atazanawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku jakichkolwiek niepokojących objawów (np. znacznego, niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, trudności w połykaniu, krwawych wymiotów lub smolistych stolców) oraz w przypadku podejrzenia lub rozpoznania wrzodu żołądka, należy wykluczyć nowotworowe podłoże choroby, gdyż leczenie produktem Stomezul może łagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Pacjenci długotrwale leczeni produktem Stomezul (zwłaszcza jeśli leczenie trwa dłużej niż rok) powinni pozostawać pod regularną kontrolą lekarską.

Pacjentów stosujących lek doraźnie należy poinformować o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku zmiany charakteru objawów. Jeśli ezomeprazol przepisywany jest do stosowania doraźnego, należy brać pod uwagę stężenia leku (patrz punkt 4.5).

Jeśli ezomeprazol przepisywany jest w celu eradykacji *Helicobacter pylori*, należy brać pod uwagę możliwe interakcje wszystkich składników terapii trójkowej. Klarytromycyna jest silnym inhibitorem CYP3A4, dlatego podczas stosowania terapii trójkowej u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki metabolizowane przez CYP3A4 (takie jak cyzapryd), należy uwzględnić przeciwwskazania i interakcje klarytromycyny.

Produkt zawiera glukozę i sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**Wpływ ezomeprazolu na farmakokinetykę innych leków*****Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH***

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego podczas leczenia ezomeprazolem może powodować zwiększenie lub zmniejszenie wchłaniania leków, których wchłanianie zależy od kwasności soku żołądkowego. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków hamujących wydzielanie kwasu w żołądku lub leków zobojętniających, podczas leczenia ezomeprazolem wchłanianie ketokonazolu i itraconazolu może się zmniejszyć.

Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) i atazanawiru (300 mg) lub rytonawiru (100 mg) zdrowym ochotnikom powodowało znaczne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (zmniejszenie wartości AUC, C_{max} i C_{min} o około 75%). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na wielkość ekspozycji na atazanawir. Inhibitorów pompy protonowej, w tym ezomeprazolu, nie należy stosować w skojarzeniu z atazanawirem (patrz punkt 4.3).

Leki metabolizowane przez CYP2C19

Ezomeprazol hamuje aktywność CYP2C19, głównego enzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm. Dlatego stosowanie ezomeprazolu w skojarzeniu z innymi lekami metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może prowadzić do zwiększenia stężenia tych leków w osoczu i konieczności zmniejszenia ich dawki. Należy o tym pamiętać, zwłaszcza w przypadku przepisywania ezomeprazolu do stosowania doraźnego. Jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 30 mg powodowało zmniejszenie o 45% klirensu diazepamu (substratu CYP2C19). U pacjentów z padaczką jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 40 mg powodowało zwiększenie o 13% minimalnych stężeń fenytoiny w osoczu. W przypadku rozpoczynania lub zakończenia leczenia ezomeprazolem zaleca się kontrolowanie stężeń fenytoiny w osoczu. Omeprazol (40 mg na dobę) zwiększał wartości C_{max} i AUC_τ worykonazolu (substratu CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

W badaniu klinicznym wykazano, że podczas jednoczesnego podawania ezomeprazolu w dawce 40 mg pacjentom leczonym warfaryną, czas krzepnięcia znajdował się w dopuszczalnych granicach. Jednak po wprowadzeniu leku do obrotu opisano pojedyncze przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości INR podczas leczenia skojarzonego. Podczas rozpoczynania lub zakończenia podawania ezomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny zaleca się kontrolowanie wskaźnika INR.

U zdrowych ochotników jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 40 mg powodowało zwiększenie o 32% pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) o 31%, bez znaczącego zwiększenia w osoczu maksymalnych stężeń cyzaprydu. Nieznaczne wydłużenie odstępu QTc, które obserwowano po podaniu samego cyzaprydu, nie zwiększało się po podaniu cyzaprydu w skojarzeniu z ezomeprazolem (patrz także punkt 4.4).

Wykazano, że ezomeprazol nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę amoksycyliny lub chinidyny.

Krótkotrwałe badania dotyczące jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i naproksenu lub rofekoksybu nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Wpływ innych leków na farmakokinetykę ezomeprazolu

Ezomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podanie ezomeprazolu z inhibitorem CYP3A4, klarytromycyną (500 mg dwa razy na dobę), spowodowało podwojenie ekspozycji (AUC) na ezomeprazol. Jednoczesne podanie ezomeprazolu z lekiem hamującym zarówno CYP2C19, jak i CYP3A4, może powodować ponaddwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol. Worykonazol, który jest inhibitorem CYP2C19 i CYP3A4, zwiększał wartość AUC_τ dla omeprazolu o 280%. Dostosowanie dawki ezomeprazolu w takich sytuacjach nie zawsze jest konieczne. Jednak dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadku, gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

4.6 Ciąża i laktacja

Dane kliniczne dotyczące stosowania ezomeprazolu w okresie ciąży są niewystarczające. Dane z badań epidemiologicznych uzyskane w większej grupie kobiet w ciąży i dotyczące mieszaniny racemicznej omeprazolu, nie wykazują występowania wad rozwojowych ani uszkodzenia płodu.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem mieszaniny racemicznej nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, porodu i rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

Nie wiadomo, czy ezomeprazol przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono badań u kobiet w okresie laktacji, dlatego produktu Stomezul nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie zaobserwowano żadnego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych dotyczących ezomeprazolu oraz po wprowadzeniu go do obrotu obserwowano lub spodziewano się wystąpienia następujących polekowych działań niepożądanych. Żadne z nich nie było zależne od dawki. Działania niepożądane sklasyfikowane według częstości występowania:

często $\geq 1/100$, $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia, trombocytopenia

Bardzo rzadko: agranulocytoza, pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne lub wstrząs

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: obrzęki obwodowe

Rzadko: hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność

Rzadko: pobudzenie psychoruchowe, splątanie, depresja

Bardzo rzadko: agresja, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezje, senność

Rzadko: zaburzenia smaku

Zaburzenia oka

Rzadko: nieostre widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie, nudności i (lub) wymioty

Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, drożdżycy przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Rzadko: zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka

Rzadko: łysienie, nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: bóle stawów, bóle mięśni

Bardzo rzadko: osłabienie siły mięśniowej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: złe samopoczucie, zwiększona potliwość

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące celowego przedawkowania są ograniczone. Objawami opisywanymi w związku z zażyciem 280 mg leku były dolegliwości żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki 80 mg ezomeprazolu nie powodowały znaczących skutków. Nie jest znana swoista odtrutka. Ezomeprazol jest w dużym stopniu związany z białkami osocza, dlatego nie ulega łatwo dializie. Tak, jak w każdym innym przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej
Kod ATC: A02BC05

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu. Zmniejsza on wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez swoisty, ukierunkowany mechanizm działania. Ezomeprazol jest swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Obydwa izomery omeprazolu (R i S) mają podobne działanie farmakodynamiczne.

Miejsce i mechanizm działania

Ezomeprazol jest słabą zasadą. Jest on gromadzony i przekształcany do postaci czynnej w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje

aktywność enzymu $H^+ K^+ -ATP-azy$ (pompy protonowej) i podstawowe oraz stymulowane wydzielanie kwasu solnego.

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Po podaniu doustnym ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg początek działania występuje w ciągu jednej godziny. Po powtarzanym podawaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę przez pięć dni średnie maksymalne wydzielanie kwasu solnego stymulowanego pentagastryną zmniejszało się o 90% (pomiar wykonano po 6 do 7 godzin od podania dawki w piątym dniu stosowania leku).

U pacjentów z objawową chorobą refluksową przełyku, po pięciu dniach doustnego podawania ezomeprazolu w dawce 20 mg lub 40 mg, wartość pH w żołądku powyżej 4 utrzymywała się średnio przez, odpowiednio, 13 godzin i 17 godzin w ciągu doby. Odsetek pacjentów, u których wartość pH w żołądku powyżej 4 po zastosowaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg utrzymywała się przez co najmniej 8, 12 i 16 godzin, wynosił odpowiednio 76%, 54% i 24%. Po podaniu ezomeprazolu w dawce 40 mg odpowiednie wartości wynosiły 97%, 92% i 56%.

Posługując się wartością AUC, jako parametrem zastępczym wobec stężeń w osoczu, wykazano zależność między hamowaniem wydzielania kwasu solnego a ekspozycją na ezomeprazol.

Działanie lecznicze wynikające z hamowania wydzielania kwasu solnego

Wyleczenie refluksowego zapalenia przełyku uzyskuje się u około 78% pacjentów leczonych ezomeprazolem w dawce 40 mg przez 4 tygodnie i u 93% pacjentów leczonych tą samą dawką przez 8 tygodni.

Tygodniowe leczenie ezomeprazolem w dawce 20 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami powoduje skuteczną eradykację *H. pylori* u około 90% pacjentów. W przypadku niepowikłanej choroby wrzodowej dwunastnicy, po tygodniowym leczeniu eradykacyjnym nie jest konieczne dalsze stosowanie leków hamujących wydzielanie kwasu w celu skutecznego wygojenia wrzodów i ustąpienia objawów.

Inne działania związane z hamowaniem wydzielania kwasu solnego

Podczas stosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego zwiększa się stężenie gastryny w surowicy w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego.

U niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia ezomeprazolem obserwowano zwiększoną liczbę komórek ECL, prawdopodobnie związaną ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy.

Podczas długotrwałego leczenia lekami hamującymi wydzielanie kwasu solnego opisywano nieco większą częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologicznym następstwem znacznego zahamowania wydzielania kwasu solnego. Mają one charakter łagodny i prawdopodobnie odwracalny.

W dwóch badaniach z zastosowaniem ranitydyny, jako aktywnego leku porównawczego, ezomeprazol był bardziej skuteczny w leczeniu wrzodów żołądka u pacjentów przyjmujących NLPZ, w tym również selektywne inhibitory COX-2.

W dwóch badaniach z zastosowaniem placebo, ezomeprazol był bardziej skuteczny w zapobieganiu chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów (w wieku >60 lat i (lub) z przebytą chorobą wrzodową) przyjmujących NLPZ, w tym również selektywne inhibitory COX-2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Ezomeprazol jest nietrwały w środowisku kwaśnym, dlatego podawany jest doustnie w postaci granulek w otoczce chroniącej przed działaniem soku żołądkowego. W warunkach *in vivo* konwersja

do izomeru R nie odgrywa istotnej roli. Wchłanianie ezomeprazolu jest szybkie, a maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje się po upływie około 1 do 2 godzin po podaniu dawki. Całkowita biodostępność wynosi 64% po podaniu pojedynczej dawki 40 mg i zwiększa się do 89% po wielokrotnym dawkowaniu raz na dobę. Odpowiednie wartości po podaniu dawki 20 mg wynoszą 50% i 68%. U osób zdrowych pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 0,22 l/kg masy ciała. Ezomeprazol jest w 97% związany z białkami osocza.

Spożywanie pokarmu zarazem opóźnia i zmniejsza wchłanianie ezomeprazolu, choć nie wpływa to znacząco na działanie ezomeprazolu na kwasność treści żołądkowej.

Metabolizm i wydalanie

Ezomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ CYP cytochromu P450. Główną rolę w metabolizmie ezomeprazolu odgrywa polimorficzny izoenzym CYP2C19, odpowiedzialny za powstawanie hydroksylowych i demetylowych metabolitów ezomeprazolu. Pozostała część leku jest metabolizowana z udziałem innego swoistego izoenzymu, CYP3A4, który odpowiada za powstawanie sulfonu ezomeprazolu - głównego metabolitu obecnego w osoczu.

Poniższe parametry ilustrują głównie farmakokinetykę u osób z czynnym izoenzymem CYP2C19 (tzw. szybko metabolizujących).

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 17 l/godzinę po podaniu dawki pojedynczej i około 9 l/godz. po dawkach wielokrotnych. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1,3 godziny po wielokrotnym dawkowaniu raz na dobę. Farmakokinetykę ezomeprazolu badano stosując dawki do 40 mg dwa razy na dobę. Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu zwiększa się podczas wielokrotnego dawkowania ezomeprazolu. Zwiększenie to jest zależne od dawki i powoduje większe niż proporcjonalne zwiększenie wartości AUC po podaniu wielokrotnym. Zależność od czasu i dawki jest wynikiem zmniejszenia efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i klirensu ustrojowego, prawdopodobnie na skutek hamowania izoenzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego sulfonowy metabolit. Ezomeprazol jest w całości usuwany z osocza w okresie między dawkami, bez tendencji do kumulacji w przypadku dawkowania raz na dobę.

Główny metabolit ezomeprazolu nie wpływa na wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Prawie 80% dawki doustnej ezomeprazolu jest wydalone w postaci metabolitów w moczu, a pozostała część z kałem. Mniej niż 1% leku macierzystego wykrywane jest w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Około $2,9 \pm 1,5\%$ populacji nie posiada czynnego izoenzymu CYP2C19 i nosi nazwę wolno metabolizujących. U tych osób metabolizm ezomeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po wielokrotnym podawaniu ezomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia od czasu była około dwukrotnie większa u osób wolno metabolizujących niż u osób posiadających czynny izoenzym CYP2C19 (szybko metabolizujących). Średnie maksymalne stężenia w osoczu były większe o około 60%. Obserwacje te nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Metabolizm ezomeprazolu nie zmienia się istotnie u osób w podeszłym wieku (71-80 lat).

Po podaniu dawki pojedynczej 40 mg ezomeprazolu średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia od czasu jest o około 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Po wielokrotnym dawkowaniu leku raz na dobę nie obserwuje się różnic zależnych od płci. Obserwacje te nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Zaburzenia czynności narządów

Metabolizm ezomeprazolu u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby może być upośledzony. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tempo metabolizmu jest zmniejszone, co powoduje podwojenie wartości pola pod krzywą zależności stężenia od czasu dla

ezomeprazolu. Z tego względu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 20 mg.

Ezomeprazol lub jego główne metabolity nie wykazują tendencji do kumulacji podczas stosowania leku raz na dobę.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów ze zmniejszoną wydolnością nerek. Nerki odpowiadają za wydalanie metabolitów ezomeprazolu, ale nie leku macierzystego, dlatego nie należy oczekiwać zmian metabolizmu ezomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat

Po wielokrotnym podawaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg, całkowita ekspozycja (AUC) oraz czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat były podobne do wartości stwierdzanych u osób dorosłych dla obu stosowanych dawek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Pomostowe badania niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie wykazały istnienia szczególnego ryzyka dla ludzi. Badania działania rakotwórczego u szczurów, którym podawano mieszaninę racemiczną, wykazały rozrost komórek ECL żołądka i rakowiaki. Działania stwierdzone u szczurów są wynikiem długotrwałej, znacznej hipergastrynemii, wtórnej w stosunku do zmniejszonego wytwarzania kwasu solnego w żołądku i obserwowano je u szczurów po długotrwałym stosowaniu innych leków hamujących wytwarzanie kwasu solnego w żołądku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Sacharoza
Skrobia kukurydziana
Glukoza ciekła
Hydroksypropyloceluloza
Powidon
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)
Glicerolu monostearynian
Glikol propylenowy
Kwas stearynowy
Polisorbat 80
Symetykon
Celuloza mikrokrystaliczna
Makrogol 6000
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk

Żelaza tlenek, czerwony (E172)

Żelaza tlenek, żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z folii Aluminium/Aluminium i Aclar/Aluminium
18 miesięcy

Butelki z HDPE

18 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blistry z folii Aluminium/Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blistry z folii Aclar/Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Butelki z HDPE

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium, zawierające 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100x1 i 100 tabletek dojelitowych.

Blistry z folii Aclar/Aluminium, zawierające 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100x1 i 100 tabletek dojelitowych.

Butelki z HDPE z wieczkiem PP i środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierające 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 98, 100 i 250 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Podawanie leku przez sondę żołądkową

1. Włożyć tabletkę do odpowiedniej strzykawki i napęlić strzykawkę około 25 ml wody i około 5 ml powietrza.
W przypadku niektórych sond konieczne jest rozpuszczenie tabletki w 50 ml wody w celu uniknięcia zatkania sondy przez peletki.
2. Natychmiast po dodaniu wody wstrząsać strzykawką przez około 2 minut w celu rozpuszczenia tabletki.
3. Trzymając strzykawkę końcówką do góry sprawdzić, czy końcówka nie jest zatkana.
4. Połączyć strzykawkę z sondą w pozycji opisanej powyżej.

5. Wstrząsnąć strzykawką i odwrócić ją końcówką do dołu. Natychmiast wstrzyknąć 5-10 ml zawartości do sondy. Po podaniu odwrócić strzykawkę do góry i wstrząsnąć. Trzymać strzykawkę końcówką do góry, aby uniknąć jej zatkania.
6. Odwrócić strzykawkę końcówką do dołu i natychmiast wstrzyknąć następnych 5-10 ml do sondy. Powtarzać te czynności, aż strzykawka będzie pusta.
7. Napęlnić strzykawkę 25 ml wody i 5 ml powietrza. W razie konieczności powtórzyć czynności opisane w punkcie 5, aby spłukać ewentualny osad pozostający w strzykawce. W przypadku niektórych sond konieczne jest dodanie 50 ml wody.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO